

Title	睡眠時ブラキシズム動物モデルの電気生理学的検証
Author(s)	湊端, 尚
Citation	令和元（2019）年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書
Issue Date	2020-06
oa:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/75981
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

2019年度大阪大学未来基金【住野勇財団】学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書

ふりがな 氏 名	ふちはた しょう 渕端 尚	学部 学科	歯学部歯学科	学年	4 年
ふりがな 共 同 研究者氏名		学部 学科		学年	年
					年
					年
アドバイザー教員 氏名	片桐 綾乃	所属	歯学研究科口腔生理学教室		
研究課題名	睡眠時ブラキシズム動物モデルの電気生理学的検証				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。)				

【 目 的 】

睡眠時ブラキシズム (Sleep bruxism) は睡眠中に歯ぎしりを伴うリズム性咀嚼筋活動が多発する睡眠障害である。臨床研究から関連因子・リスク因子は報告されているが、睡眠時ブラキシズムの発生メカニズムは不明で、有効な診断・治療方法はいまだに確立されていない。

睡眠時ブラキシズムに頻発するリズム性咀嚼筋活動の発生機構には、ノンレム睡眠・レム睡眠の周期を構成するウルトラディアンリズム、周期的な一過性覚醒、リズム性の顎運動発生など、脳内の複数の階層の調節機構が関与する可能性が考えられる¹⁾。しかし、臨床的な観察研究では、リズム性咀嚼筋活動の発生メカニズムの詳細を明らかにすることは困難である。したがって、睡眠時ブラキシズムの神経生理学的機構解明への足掛かりとなる実験モデルが必要である。

モルモットでは自然睡眠時にヒトのリズム性咀嚼筋活動と類似した咀嚼筋活動が発生し²⁾、実験的にノンレム睡眠中のリズム性咀嚼筋活動を誘発できる³⁾ことから、睡眠時ブラキシズムの動物実験系を確立できる可能性が示唆されてきた。しかし、自然睡眠という実験条件の利点がある一方、実験者が動物の睡眠・覚醒を制御できないため、麻酔状態で多様な実験的介入を安定して実施できる実験系の確立が重要となる。

近年ウレタン麻酔下のラットやマウスで、ノンレム睡眠とレム睡眠類似した脳波活動状態が自発的に繰り返され、それに伴う呼吸活動や心活動の変化が生じることが報告された^{4), 5)}。また、我々の予備実験では、ウレタン麻酔下のモルモットにおいて、脳波活動状態の変化に伴う自発的な顎運動だけでなく、リズムカルな顎運動が生じることを確認している。

そこで本研究では、ウレタン麻酔下のモルモットを用いた睡眠時ブラキシズムの動物実験系確立を目指した。ウレタン麻酔下モルモットの脳波・心電図・呼吸活動と顎運動を解析することで、自発的に生じるリズムカルな顎運動の調節機序を電気生理学的に解明することとした。

麻酔下で自発的にリズム性咀嚼筋活動が発生する動物実験系の確立により、脳内刺激、神経活動記録、薬物投与などを組み合わせた複雑な介入実験が可能であり、睡眠時ブラキシズムや睡眠障害の中枢神経機構解明のブレークスルーとなりうる。

【 方 法 】

実験動物には Hartley 系雄性モルモット 13 匹を用いた。硫酸アトロピン (0.05 mg/kg, 皮下注射) 前投与およびウレタン (1.4-2.0 g/kg, 腹腔内注射) 麻酔下で、モルモットに脳波・心電図・顎筋及び両側の咬筋・両側の顎二腹筋の筋電図の記録電極と、頭部固定装具を設置する外科手術を施した。脳波の記録のためにネジ電極を頭蓋骨に植立し、心電図・筋電図の記録のためにワイヤー電極を各筋腹に埋入した。電極設置後、頭蓋骨に取り付けた頭部固定装具を介して、脳定位固定装置にモルモットの頭部を固定した。呼吸活動は鼻孔部の呼気の温度変化をサーミスターにより検出し、測定した。下顎位は、LED センサーを下顎前歯に取り付け、CCD カメラによって前頭断面でのセンサーの動きを検出し、記録した。これらの生体信号は、AD 変換装置 (CED1401) を介してコンピューターに入力し、専用ソフトウェア (Spike2) を用いて記録した。

各個体において連続 150 分間のデータを選択し、脳波・心拍数・呼吸数・顎運動を解析した。脳波・心電図・呼吸活動は 15 秒のエポックごとに定量化した。脳波をユール・ウォーカー法による自己回帰パワースペクトル密度の推定を用いて解析し、脳波の各周波数帯域 (δ 波, α 波, σ 波, β 波, γ 波) の占有率を計算した。脳波の解析結果を元に、脳波の振幅が大きく δ 波の占有率が高い状態をノンレム睡眠様状態 (NREM-like state), 脳波の振幅が小さく θ 波の占有率が高い状態をレム睡眠様状態 (REM-like state) と視覚的に区分した。心電図波形から心拍数を、鼻孔部の温度変化波形から呼吸数を算出した。顎運動の特徴については、咬筋・顎二腹筋の筋電図活動と側方・上下方向の顎運動成分の変動を視覚的に観察し、運動様態を分類した。

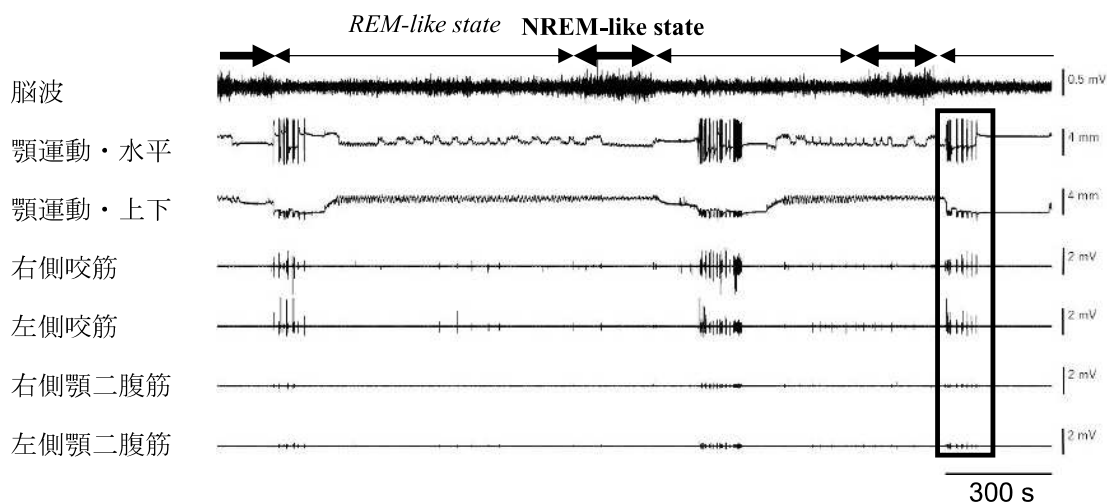
【 結 果 】

[NREM-like state と REM-like state の周期的変化]

ウレタン麻酔下の脳波では、高振幅徐波の NREM-like state および低振幅速波の REM-like state の周期的変化が観察された (図 1 - 最上段)。この周期は 150 分に平均 8.7 ± 3.6 回観察され、一周期の平均持続時間は 922 ± 321 秒だった。各々の周期のうち、NREM-like states の平均持続時間は 471 ± 240 秒, REM-like states の平均持続時間は 451 ± 231 秒だった。

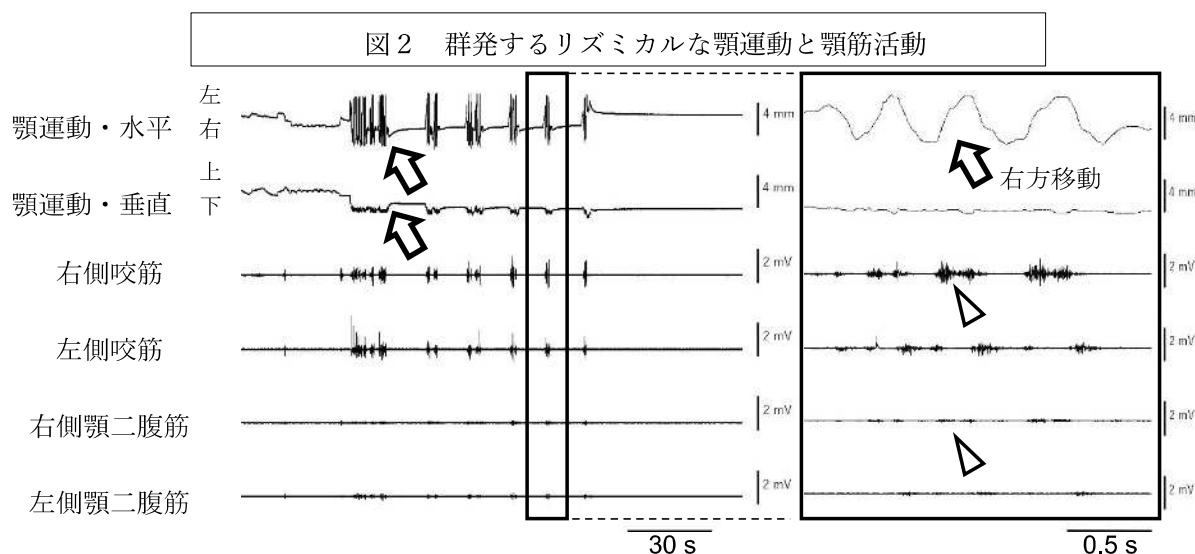
平均心拍数は、NREM-like state (279 ± 38 回/分) と REM-like state (273 ± 38 回/分) とで、有意な差を認めなかった ($p = 0.101$, t -test)。平均呼吸数は REM-like state (67 ± 12 回/分) において、NREM-like state (63 ± 9 回/分) より有意に高かった ($p = 0.029$, t -test)。

図 1 脳波の周期的変化・顎運動・顎筋活動



【顎運動および咀嚼筋活動】

図1の黒枠を拡大する(図2)。ウレタン麻酔下モルモットにおいて自発的に、下顎を左右に複数回移動させるリズムカルな運動が5~15秒毎に群発する現象が観察された(図2-1段目)。このようなリズムカルな顎運動はNREM/REM周期1回につき 3.2 ± 4.1 回生じた。各stateでは、 $30.8 \pm 23.5\%$ がNREM-like stateで、 $69.2 \pm 23.5\%$ がREM-like stateで発生した。このリズムカルな顎運動は、主に下顎の側方運動で構成され(図2左 矢印上段)、開閉口運動はほとんど認められなかった(図2左 矢印下段)。さらに下顎の側方運動時(図2右 矢印)に、移動方向と反対側の咬筋が著明な活動を示したが(図2右 矢頭上段)、顎二腹筋の活動は低かった(図2右 矢頭下段)。このリズムカルな運動に伴って、上下歯が擦れあう音が生じることがあった。



【結論】

ウレタン麻酔下モルモットの脳波において、NREM/REM-like stateを繰り返す周期的変化が発生した。同時に、歯ぎしりを伴う一過性のリズムカルな顎運動が自発的に発生することを見出した。したがって、ウレタン麻酔下のモルモットは、無意識状態でリズムカルな顎運動が自発的に発生するリズム性咀嚼筋活動の神経機構を解明する点で有用な実験系になりうるということが証明された。今後、リズムカルな顎運動の運動特性や、顎運動発生に伴う脳波・心活動・呼吸活動を定量的に解析し、このモデルのさらなる生理学的特性を明らかにすることを検討している。

【参考文献】

- 1) Kato T, Masuda Y, Yoshida A et al. Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. Arch Ital Biol. 2011;149:478-91.
- 2) Kato T, Toyota R, Haraki S et al. Comparison of rhythmic masticatory muscle activity during non-rapid eye movement sleep in guinea pigs and humans. J Sleep Res. 2018:e12608.
- 3) Yamada K, Higashiyama M, Toyoda H et al. Experimentally induced rhythmic jaw muscle activities during non-rapid eye movement sleep in freely moving guinea pigs. J Sleep Res. 2019:e12823.
- 4) Pagliardini S, Gosgnach S, Dickson CT. Spontaneous sleep-like brain state alternations and breathing characteristics in urethane anesthetized mice. PLoS One. 2013;8:e70411.
- 5) Clement EA, Richard A, Thwaites M et al. Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anesthesia. PLoS One. 2008;3:e2004